

Intervjuu 2010. aasta riikliku teaduspreemia laureaadi professor Marika Mikelsaarega

Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituut oli 2010. aasta riiklike teaduspreemiate saamisel erakordselt edukas, sest pikaajalise tulemusliku teadus- ja arendustöö eest määrati elutöö preemia instituuti 10 aastat juhatanud emeritprofessor **Marika Mikelsaarele** ning meditsiinivaldkonna teaduspreemia pälvis viimase nelja aasta teadustöö eest instituudi praegune juht professor **Irja Lutsar**. Eesti Arst avaldab intervjuud mõlema laureaadiga, et meie arstkonnale lähemalt tutvustada nende teadustöö olulisemaid tulemusi ning vaateid arstiteaduse käekäigule laiemalt. Ajakirja käesolevast numbrist leiate mõttevahetuse professor Marika Mikelsaarega ning selle on vahendanud Andres Soosaar.

MILLISED ON OLNUD TEIE AKADEEMILISE TEGEVUSE JA TEADUSTÖÖ PEASUUNAD NING MIDA PEATE ISE NENDE KÕIGE OLULISEMATEKS TULEMUSTEKS?

Pean oma kõige olulisemaks saavutuseks oma eriala jätkusuutliku arengu kindlustamist Eestis, mis väljendub nii aastakümneid kestnud Eesti arstide mikrobioloogiaalases koolitamisest kui ka kliinilise mikrobioloogia spetsialistide ettevalmistamises ja akadeemilise koolkonna loomises. Koolkonna liikmed on edukalt tegutsemas väga erinevates mikrobioloogia valdkondades nii meie instituudis kui mujal Eestis ning välismaal.

Kui vaadelda oma teadustööd tervikuna, siis saab selles eristada mitmeid faase või perioode. Tegevus inimese **seedetrakti**

mikroobiökoloogia vallas algas 1960. aastatel professor Akivo Lenzneri juhtimisel ning kestis kokku üle 25 aasta. Teaduslik töö oli eeskätt kirjeldava iseloomuga, algteadmised inimese mikrobiökoloogiast olid tol ajal puudulikud. Mina uurisin jämesoole mikroobikoosluste iseärasusi tervete inimeste erinevates earühmades, muutusi erinevate seedetraktihaiguste puhul, samuti koos teadur Mall Türiaga katseloomadel. Oma doktoritöös lõin seedekulgl mikroo-



biokoloogilise seisundi hindamiseks metoodikad ja süsteemi, mida kasutatakse siamaani. Selle tervikliku meetodilise käsitluse on Reet ja Hugo Mändar tänaseks edasi arendanud ka spetsiaalseks arvutitarkvaraks.

1990. aastate alguses siirdusin tööle Maarjamõisa haigla mikrobioloogia labori juhatajaks ning minu tegemistes algas **kliinilise mikrobioloogia faas**. Seda faasi iseloomustab piiride avanemine, lühiajaline töötamine mitmetes Põhjamaade laboratooriumites ning isiklike kontaktide loomine väljapaistvate välismaa teadlastega. Sellesse aega jäävad ka esimesed uuringud kuulsa GG bakteri (USA teadlased Goldin ja Gorbach) ehk *Lactobacillus rhamnosus* Gefilusega. Need uuringud toimusid Soomes, kusjuures alles pärast arvukaid diskussioone seasetes eetikakomiteedes osutus võimalikuks teha selle mikroobiga uuringuid vastasündinutel. Sain aru meditsiinieetika olulisusest. Uuringute alghüpoteesiks oli GG bakteri kaitsev mõju rotaviirusliku enteriidi vastu, mis uuringutes leidis ka kinnitust. Veelgi enam, selgus, et laktobatsillidel on ilmne normaalset mikroobide kooslust stabiliseeriv mõju. Seda aega iseloomustab ka Maarjamõisa haigla mikrobioloogia ja infektsiooniteenistuse põhjalik moderniseerimine ning samas väga meeldiv ühistunne kõigi haiglas tegutsevate meedikutega. Loodud süsteem sai märksa paindlikum, kolleegisõbralikum ja tõhusam kui harjumuslik sanitaar-epidemioloogiajaamade stiil ja lähenemine. Hiljem üliõpilastele loenguid pidades olen illustreerinud näiteid leidnud just sellest ajast. Kolleegidega koos kirjutatud kliinilise mikrobioloogia käsiraamat on samuti osaliselt selle töö tulemus, rääkimata meditsiinilise mikrobioloogia originaalõpikutest.

Järgmiseks ulatuslikumaks uuringute valdkonnaks pean **inimese mikrofloora kujunemise uuringuid** ning selle **seoste leidmist allergiaga**. Faasi algust tähistab koostöö Tartu Ülikooli lastekliiniku arstide Anne Ormissoni, Heili Varendi ja Irja

Lutsari, laborijuhataja Urmas Siiguri ja noorte mikrobioloogide Epp Sepa ja Reet Mändariga. Selgitasime Soome päritolu toitesegude, aga ka GG bakteri mõju vastasündinute seedetrakti mikrofloorale. Edukate uuringutega pälvisime 1994. a Eesti teaduspreemia. Siit arenes edasi koostöö professor Bengt Björksténiga Rootsist, kes koos arstide Kaja Julge ja Maire Vasaraga tõstas huvitava küsimuse: kas võrreldes 1990ndate alguse Eestiga rohkem tsiviliseeritud maa nagu Rootsi kõrge hügieenitase on üheks võimalikuks allergia tekkepõhjuseks. Meie asusime uurima mikroobide osatähtsust selles protsessis, Epp Sepp ja eelnimetatud klinitsistid kaitsesid sel teemal oma doktoritöid. Pean seda faasi kõige olulisemaks oma teaduslikus tegevuses, mis on ka kõige paremini tuntud ja tsiteeritud rahvusvahelises ulatuses. Nende uuringute tulemustest olen kirjutanud põhjalikke peatükke kolme mahukasse monograafiasse. Koostööst lääne partneritega paranesid ka kallite ja töömahukate mikroobiökoloogiliste uuringute tegemise rahalised võimalused.

Olen püüdnud välja tuua teatud üldisi põhimõtteid seedetrakti normaalsete mikroobikoosluste kujunemise kohta. Need ei kujune juhuslikult, vaid omapärasel interaktsioonis vastasündinu geneetiliselt määratud rakuretseptorite, ema ja ümbritseva keskkonna mikroobide vahel. Nii olen näidanud, et ühemunaraku-kaksikutel on seedetrakti mikrofloora peaaegu ühesugune ja püsiv ning seda ka siis, kui nad elavad pikka aega teineteisest lahus. Kooselavatel abikaasadel on see aga erinev. Teiseks on päris ilmne, et saab rääkida inimesele omasest optimaalsest seedetrakti mikroobikooslusest, mille häirumise tulemuseks on seede- ja imendumishäired, mis peegelduvad kõhuvaevustes, väljaheite ebaloomulikus lõhnas ja värvis. Kolmandaks arvan, et lapse mikroobikoosluste kujunemine algab bakterite translokatsiooniga ema organismist loote organismi juba raseduse käigus. See on aluseks tolerantsuse tekkele oma

mikroobide või nende elutegevuse produktide suhtes. Mikroobimaailm on aga nii suur ja metaboolselt aktiivne, et sellega seoses kujuneb tolerantsus ka mitmete edaspidises elus inimesega kokkupuutuvate võõrühendite suhtes. Immunoloogiliselt tolerantne inimene ei reageeri näiteks oma keharakkudele ega oma metaboliitidele, toidu komponentidele ega õietolmule. Muutunud ja vaesunud mikroobikoosluste puhul jääb teatud komponentide suhtes tolerantsus tekkimata, sest kujuneva immuunsüsteemi loomulik stimulatsioon on ühekülgne ja ebapiisav ning sellest kujunevad hilisemad allergilised reaktsioonid. Meie toit kui üks mikroobirikkuse allikas on tugevasti muutunud 1990ndatest alates ja kahjuks näitab ka allergia Eestis sagenemist. Mis puutub allergia ja seedetrakti mikrofloora seoste rakendamisse, siis näeme, et geneetiliselt disponeeritud laste puhul on võimalik päris edukalt allergia vastu võidelda, kui emadele enne sünnitust ja jätkuvalt vastsündinute organismi toiduga suuremas koguses probiootilisi baktereid toimetada. Seda on tõestanud Soome uurijate tööd, kellega oleme teadusmõtte arengus liikunud üsna paralleelselt.

Lisaks neile suurema mahu ja ulatusega uurimisvaldkondadele olen osalenud arvukates uurimustes, kus on erilises fookuses olnud mõni kliiniline eriala. Kindlasti väärivad märkimist *Helicobacter pylori*'ga seotud ühisuuringud professor Heidi-Ingrid Maarooši ja professor Ants Peetsalu grupiga või koostöö professor Mart Kulliga kõrva-nina-kurguhaiguste alal. Mitmed tublid noored uurijad on pälvinud doktorikraadi ja nende leitud „kivikesed“ sobitunud arstiteaduse mosaiiki. Kliiniline mikrobioloogia Eestis vajas arendamist. Mikroobipress inimestele on jätkuvalt suur, näiteks tuberkuloositekitajate ja antibiootikumraviga seotud *Clostridium difficile* uued omadused vajasid selgitamist ning ravi- ja profülaktikaprintsiibid edasiarendamist. 2002. aastal pälvisin teist korda Eesti teaduspreemia meditsiini alal.

Suur hüpe mikrobioloogias toimus molekulaarbioloogiliste meetodite kasutuselevõtuga. Selles vallas pean väga tähtsaks algset koostööd professor Mart Ustaviga, kelle toetusel võtsime lisaks traditsioonilistele mikrobioloogia meetoditele kasutusele uued molekulaarbioloogilised vahendid. Tänaasel päeval võime oma instituudi ja Biomeedikumi metodoloogilist potentsiaali pidada päris täiuslikuks, sest see võimaldab ellu viia õige erinevaid rahvusvahelisi uurimisprojekte. Meie teadus-metoodilist taset näitab osalemine koos mitmete maade teadlastega nii EL 5., 6. kui ka 7. raamprogrammi projektides.

Minu praeguse teadustöö üheks oluliseks suundumuseks on selgitada **mikrofloora mõju inimese ainevahetusele**. Oleme seda valdkonda arendanud koostöös professor Mihkel Zilmeri ja tema kaastöötajatega. Selles kiiresti arenevas valdkonnas koguneb praegusajal uusi ja põnevaid tõendeid mikroobide ja peremeesorganismi omavahelise interaktsiooni kohta, mis ühel või teisel moel viib välja inimese ainevahetuse mõjutamiseni. Nii on näiteks USA teadlased tuvastanud, et erinevad mikroobikooslused võivad erinevalt mõjutada peremeesorganismi rakkude geeniekspressiooni mustrit ning seeläbi pro- ja antiinflamatoorsete tsütokiinide teket. Meie oleme näidanud laktobatsillide mõju lipiidide ja süsivesikute ainevahetusele. See pakub võimalusi mikroobide abil mõjustada peremeesorganismi talitlust. Meile on konkreetselt huvi pakkunud ka mikroobide ja nende koosluste mõju antioksidantsetele aspektidele oksüdatiivse stressi vähendamises. Oleme koos biokeemikutega loonud Eesti esimese funktsionaalse toidu, mis sisaldab antimikroobset ja antioksidatiivset probiootikut *Lactobacillus fermentum* ME-3. Mõned laktobatsillide tüved, näiteks *Lactobacillus plantarum* TENSIA, on osutunud võimeliseks tootma veresoonte silelihaseid lõõgastavat lämmastikmonooksiidi (NO), polüamiinidest putrestsiini ja spermidiini, AKE inhibiitoritega sarnaseid peptiide. See

pakub võimalust laktobatsillide metaboolse potentsiaaliga mõjustada vererõhku ning südametegevust.

**KUIDAS KIRJELDATE MIKROBIOLOOGIA
ARENGUT VIIMASTEL AASTAKÜMMNETEL?
MILLISED ON TÄNASE MIKROBIOLOOGIA
TÄHTSAIMAD KÜSIMUSED JA
ARENGUVÄLJAVAATED?**

Kindlasti on nüüdisaegse mikrobioloogia väga oluliseks suundumuseks järjest süvenev molekulaarbioloogiliste, biokeemiliste ja immunoloogiliste vahendite arsenal koos uute kliiniliste uurimismeetoditega erinevate probleemide uurimiseks ja lahendamiseks. Väga oluliseks kliinilise mikrobioloogia ülesandeks tänapäeval on kiirendada mikrobioloogilist diagnoosi, mis võimaldaks operatiivsemalt alustada tõhusat ravi ning takistada mikroobide ulatuslikku paljunemist ja sellest sugenevaid kliinilisi probleeme. Mõneti isegi üllatavalt on taas päevakorraks kerkinud seerumravi uuenenud võimalused, kuid nüüd peaks see toimuma märksa täpsema mikrobioloogilise diagnoosi põhjal ja biotehnoloogiliselt saadud antikehadega.

Uurime praegu, miks teatud haigustekitajad persisteerivad organismi rakkudes ja hoiavad seeläbi patoloogilist protsessi kestmas. Organismi rakkudes mitmed antibiootikumid, nagu betalaktaamid ja tsefalosporiinid, bakteritele järele näiteks ei tungi. Siin näeme võimalust antibiootikumi toime võimendamiseks probiootikute poolt indutseeritavate tsütokiinidega, mis omakorda aktiveerivad makrofaage ja neutrofiilseid granulotsüüte. Senini oleme seda testinud vaid loomudelil, näidates, et antibiootikumide ja probiootikumide koostarvitamise tulemusena taanduvad isegi väljendunud patomorfoloogilised muutused parenhümatoossetes elundites, nagu seda on kõhutüüfuse granuloomid maksakoos. Vaja oleks uuringutega edasi minna helikobakterite põhjustatud korduva haavanditõve, *Escherichia coli* kuseteede ja *Streptococcus pyogenes*'e tonsillide infektsioonide puhul.

Tähtis on jätkata mikroobikollektsioonide loomist ja arendamist, sest need aitavad säilitada mikroobide maailma mitmekesisust just teadusuuringute tarvis. Pikemas perspektiivis võivad nad aga kindlustada inimese tervist üha tehislirkumas maailmas. Meie laktobatsillide mikroobikultuuride kollektsioonile (üle 1000 mikroobitüve) panime aluse just varem mainitud allergiauuringute käigus ning mõnda aega rahastas seda tegevust riik. Praegusel keerukal majanduskriisi ajal on see tugi küll kadunud, kuid tunnetades selle olulisust, proovime leida vahendeid oma kollektsiooni hoidmiseks ja arendamiseks.

**OLETE PIDANUD VÄGA TÄHTSAKS
TEADUSTULEMUSTE KIIRET RAKENDAMIST
NING OLNUD SELLES VALLAS KA
SILMAPAISTVALT EDUKAS. KUIDAS HINDATE
EESTI VÕIMALUSI TEADUSTULEMUSTE
KIIREKS JA TÕHUSAKS RAKENDAMISEKS?**

Paraku tuleb tunnista pidevaid raskusi meie teadustulemuste elluviimisel. Iseäranis on see seotud probleemidega, mis puudutavad bakteripreparaatide tootmist Eestis. Kui toiduainetetööstus on vägagi valmis innovaatilistesse toodetesse panustama ja neid looma, siis sisuliselt puudub meil partner farmaatsiatööstuses, kes oleks valmis ja suuteline tootma uudseid bakteripreparaate kõiki asjaosalisi rahuldavatel tingimustel. Praegusel ajal kasutame oma preparaate nn valge pulbri tootmiseks välismaa firmasid. Meie patenteeritud *L. fermentum* ME-3 lüofilisaati toodab AS Tere jaoks Itaalia firma Probiotal, sest Eestis puudub vajalik tehnoloogia. Niisiis ei ole kuigi lihtne oma teaduslikke ideid Eestis konkreetseteks meditsiinilisteks toodeteks muuta. Ometi on heameel tunnustada Ettevõtlaste Arendamise Sihtasutuse (EAS) positiivset rolli ja ka konkreetset toetust meie teadustulemuste reaalsesse elluviimisel. Konkreetseks väljundiks on mõne aasta eest loodud Tervislike Piimatoodete Biotehnoloogia Teadusarenduskeskus, mis koos innovatiivsete ettevõtetega võimaldab loodetavasti meie uusi teadustulemusi tõhu-

salt ja küllalt kiiresti rakendada tegeliku elu teenistusse.

MILLISED ON TÄNASE EESTI MEDITSIINI JA ARSTITEADUSE PEAMISED VÄLJAKUTSED? MIS OLEKS TEIE JAOKS ÜKS ERITI PÕLETAV PROBLEEM EESTI MEDITSIINIS, MIS VAJAKS KIIREMAS KORRAS LAHENDAMIST?

Minu arvates tuleb ennekõike oluliselt muuta meie kõigi mõttelaadi tervisekõikumustes. Ei saa kuidagi pidada normaalseks, et arst peaks arstivande tõttu ja riiki tervikuna olema jäägitult vastutav patsiendi tervise eest. Pigem tuleb suurendada iga patsiendi iseenda vastutust ning sellele kõikvõimalikel viisidel kaasa aidata. Arusaama muutmine tervise hoidmisest ja ravist on kindlasti pikaldane protsess, kus on väga olulised visa selgitustöö ja rahulik argumenteerimine rahva hulgas. Selles tegevuses on väga suur osa arstide ja rahvatervisespetsialistide sihipärasel tegevusel ning muidugi ühiskonna liikmete rikkuse kasvul.

MÕELDES NOORTELE KOLLEEGIDELE, MILLISED ON TEIE SOOVITUSED PIKAKS JA EDUKAKS TEADLASEKARJÄÄRIKS?

Kõigepealt tahaksin korrata ammu tuntud tõde, et töö ja visadus on need, mis viivad

nii tulemuste kui ka saavutusteni. *Carpe diem!* Eelduseks teadusteele on teatud kogus uudishimu, vaimsed võimed ja nn leidurigeen. Tahaksin teaduse teel alustajatele soovitada võtta iga alustatud ettevõtmist suure tõsidusega. Kindel on, et konkreetne uurimisvaldkond muutub teadmiste süvenedes ja probleemi ulatust mõistes üha põnevamaks ning motiveerib omakorda konkreetse teemaga edasi tegelema. Eks kindlasti tuleks püüda leida endale kõige sobivam teema või valdkond, kuid see otsing ei peaks teaduse tegemises olema esmane, sest muidu võib juhtuda, et n-õ oma saar teaduses jääbki leidmata. Kui mõelda arstiüliõpilastele, siis oleks ehk päris hea, kui nad õpiksid pidevalt analüüsima ka oma seni õpitud meditsiinipraktilist tegevust, mis muudab sageli asja põnevaks ja inspireerivaks. Samuti toetan väga seda, et praktiseerivad arstid osaleksid kas või pisutki teaduslikus uurimistöös: aitaksid seeläbi kaasa tõenduspõhise meditsiini arengule ning saaksid ise seeläbi uusi võimalusi, kuidas end meditsiinis võimalikult mitmekesiselt ja huvitavalt teostada.

andres.soosaar@eestiarst.ee